


Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a doença renal

The relationship between proton pump inhibitors and renal disease

Autores

Carine Franco Morschel¹ 

Denise Mafra¹

José Carlos Carraro Eduardo²

¹ Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Niterói, RJ, Brasil.

² Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, Niterói, RJ, Brasil.

RESUMO

Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) são medicamentos que inibem a enzima H⁺/K⁺-ATPase no estômago, diminuindo a secreção gástrica. Esses medicamentos podem desencadear nefrite intersticial aguda, evento adverso potencialmente grave e que pode cursar com lesão renal aguda. Além disso, pesquisadores têm observado que o uso prolongado de IBPs pode também aumentar o risco de progressão da doença renal crônica (DRC). Com o crescimento da prescrição e o uso inadequado dessa classe de medicamentos, torna-se importante o estudo dos efeitos do uso prolongado dos IBPs sobre a função renal. Assim, esta revisão pretende abordar os recentes estudos sobre o tema e discutir as possíveis consequências que o uso contínuo dos inibidores da bomba de prótons pode causar na função renal.

Palavras-chave: Inibidores da Bomba de Prótons; Insuficiência Renal Crônica; Nefrite Intersticial; Lesão Renal Aguda.

ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) bind to enzyme H⁺/K⁺-ATPase and inhibit its activity in the stomach, thus decreasing the secretion of gastric acid. PPIs may trigger acute interstitial nephritis, a potentially severe adverse event commonly associated with acute kidney injury. Studies have found that prolonged use of PPIs may increase the risk of chronic kidney disease (CKD). The increase in prescription and inadequate use of this class of medication calls for studies on the effects of prolonged PPI therapy on renal function. Therefore, this review aimed to analyze recent studies on the matter and discuss the possible consequences of the long-term use of PPIs on renal function.

Keywords: Proton Pump Inhibitors; Renal Insuficiente, Chronic; Nephritis, Interstitial; Acute Kidney Injury.

A secreção de ácido clorídrico no lúmen estomacal é realizada pela enzima H⁺/K⁺-ATPase (bomba de prótons), localizada nos canalículos das células parietais. Essas enzimas são ativadas por meio de três estímulos distintos: histamina, gastrina e acetilcolina. A produção ácida ocorre na troca de H⁺ (hidrogênio) e K⁺ (potássio), em um processo que consome ATP.^{1,2}

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são medicamentos destinados ao bloqueio da secreção ácida no estômago, aumentando o pH do suco gástrico. Atuam inibindo as enzimas H⁺/K⁺-ATPase, impedindo a troca de H⁺ e K⁺, e se diferenciam no tratamento de doenças gástricas por inibir o último passo da

produção de ácido clorídrico. Esse processo confere alta potência inibitória, levando esses fármacos a ser a primeira escolha terapêutica.²⁻⁴ Eles impedem a ação da enzima fundindo-se ao seu receptor por meio da ligação covalente com os resíduos de cisteína, denominados inibidores irreversíveis (Figura 1). Após essa reação, a bomba de prótons não se regenera, e a produção de ácido será garantida somente após a síntese de uma nova enzima. Essa inibição irreversível garante de 24 a 48 horas de ação.^{3,5,6}

Os IBPs são ácidos fracos que compartilham a mesma estrutura básica de suas moléculas, diferenciando-se apenas em seus radicais (Figura 2). São inativos

Data de submissão: 08/01/2018.

Data de aprovação: 03/05/2018.

Correspondência para:

Carine Franco Morschel.

E-mail: carine.morschel@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0021



Figura 1. Mecanismo de ação dos inibidores da bomba de prótons nas células parietais

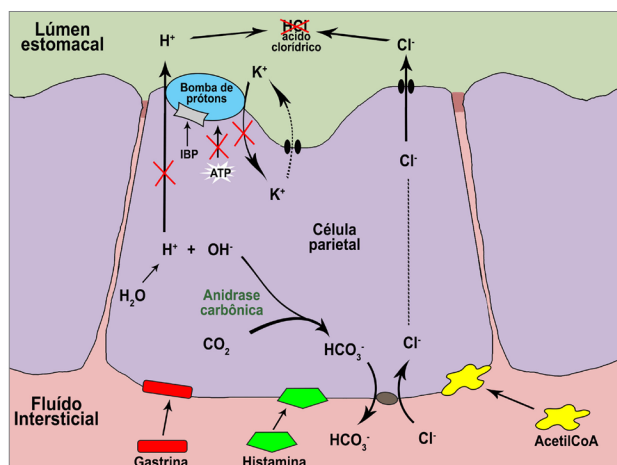
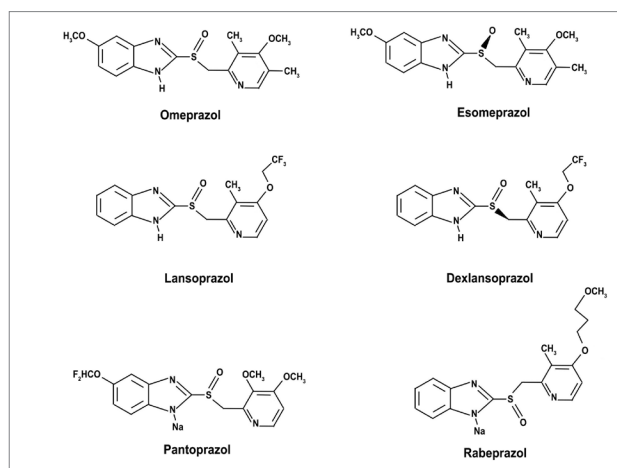


Figura 2. Estruturas moleculares dos inibidores da bomba de prótons disponíveis no Brasil



quando administrados, e em pH ácido formam derivados ativos de sulfamida ou ácido sulfênico. Para que não ocorra ativação antes da chegada ao sítio de ação, e assim sua degradação, recebem um revestimento gastrorresistente. Com meia-vida plasmática de 1 a 2 horas, são rapidamente absorvidos e ativados após a administração. A metabolização ocorre pelas enzimas hepáticas do citocromo P450, o que pode influenciar a biotransformação de outros medicamentos. Além disso, a alteração da acidez do pH estomacal pode modificar a absorção de outros fármacos.^{1-3,7}

O omeprazol foi o primeiro representante da classe a ser sintetizado e continua sendo o mais utilizado.⁸ Os IBPs são empregados no tratamento de doenças gástricas, nas quais se destacam a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais, doença do refluxo gastroesofágico e esofagite erosiva.⁹

Com o passar dos anos, essa inovação passou a ser indiscriminadamente utilizada, seja pela prescrição para tratamentos fora do indicado, período de uso além do recomendado ou pela automedicação.^{4,10} Além disso, muitas vezes a utilização ocorre para tratamento de manifestações digestivas ou na prevenção do surgimento de sintomas, principalmente derivados da utilização de outros medicamentos. Todos esses fatores levaram os IBPs a ser uma das classes de medicamentos mais utilizadas no mundo.¹¹⁻¹³

Os efeitos colaterais são raros. Os mais comuns incluem dores de cabeça, náuseas, constipação, flatulência, diarreia, erupções cutâneas e tonturas.^{4,14} Apesar de infrequentes, há evidências crescentes de eventos adversos relacionados aos IBPs, como fraturas ósseas, pneumonia, demência, hipomagnesemia e doenças renais, como nefrite intersticial aguda (NIA), lesão renal aguda (LRA) e mais recentemente doença renal crônica (DRC).¹⁵⁻¹⁷

Dentre os eventos adversos raros com evidências mais consistentes associadas aos IBPs destaca-se a NIA. Essa é uma reação imunomediada que acomete o interstício e os túbulos renais. Pode ser induzida por doenças autoimunes, hematológicas, infecções e uso de medicamentos. Inicialmente, as células epiteliais tubulares apresentam lesões, avançando para infiltrado inflamatório composto por linfócitos, predominantemente células T. Conforme o infiltrado avança, pode ser iniciada a formação de cicatrizes, com consequente diminuição da função renal. Na NIA medicamentosa, se não houver regressão do quadro com a descontinuação imediata do fármaco suspeito e o uso de corticosteroides, pode ocorrer lesão renal crônica, caracterizada por fibrose intersticial com atrofia tubular.^{18,19}

Sintomas inespecíficos como mal-estar, fadiga, fraqueza, artralgias, mialgias, febre e erupções cutâneas podem ocorrer e ser confundidos com outras doenças, no entanto, a eosinofilia ocorre com frequência. Estima-se que a NIA seja responsável por 8% dos pacientes com lesão renal aguda, e destes, 70% a 90% sejam induzidos por medicamentos. Dentre as classes medicamentosas que podem desencadear NIA, as principais são os antibióticos, IBPs e anti-inflamatórios não esteroidais.^{20,21}

Desde o primeiro estudo de caso, em 1992, outros vieram em sequência para corroborar com a hipótese de NIA secundária ao uso de IBPs (NIA-IBPs).²²⁻²⁴ Antoniou e colaboradores encontraram risco

aumentado de três vezes no desenvolvimento de NIA com uso de IBPs (95% IC 1,47-6,14; n = 290.592).²⁵ Ainda não foi estabelecida a origem dessa inflamação renal, porém uma hipótese seria o acúmulo de IBPs e/ou seus metabólitos nos túbulos intersticiais, provocando uma resposta imunológica.¹⁵

O tempo de início da NIA-IBPs varia entre horas e meses. Não há evidências na relação entre a dose, latência, tempo de recuperação, idade ou sexo, sustentando a hipótese de que a etiologia dessa enfermidade seja imunológica.²⁶ Aparentemente, essa reação de hipersensibilidade é efeito comum aos IBPs, já que há relatos de NIA associada a todos os representantes dessa classe medicamentosa.²²

Os pacientes raramente apresentam a tríade clássica de reações de hipersensibilidade (febre, erupções cutâneas e eosinofilia), diferenciando-se da NIA induzida por outros medicamentos. Os achados na urina incluem leucocitúria estéril, hematúria e eosinofílica.²⁷ Para o diagnóstico, são utilizados exames laboratoriais, de imagem e avaliação clínica, porém esses testes não garantem um diagnóstico preciso.¹⁹

O tratamento para a reversão do quadro agudo inclui a suspensão do uso do IBP e a utilização de corticoides, podendo ser necessária a terapia renal substitutiva.^{21,28} Apesar dessas intervenções, mais da metade dos pacientes não recupera completamente a função renal após ter um episódio de NIA. Poucos desses pacientes retornam às concentrações basais de creatinina sérica (Cr), mantendo-se levemente aumentadas. Além disso, as taxas médias estimadas de filtração glomerular dos pacientes recuperados da LRA permanecem abaixo dos valores basais.^{27,29}

Devido ao decréscimo rápido da função renal, derivada das lesões túbulo-intersticiais, pode haver um episódio de LRA. A investigação da causa dessa enfermidade é que leva ao diagnóstico de NIA, normalmente confirmado somente após biópsia renal. Quando é contraindicada a realização desse procedimento, existe a possibilidade de realizar a cintilografia com Gálio-67, uma grande aliada na diferenciação de NIA e necrose tubular aguda.^{30,31} Cerca de 30% dos pacientes que se recuperam de LRA permanecem com maior risco de DRC.^{32,33}

Outro efeito colateral da utilização dos IBPs é a hipomagnesemia. Um estudo com 9.818 indivíduos associou IBPs e risco duas vezes maior de hipomagnesemia (95% IC 1,36-2,93). A causa desse

efeito de redução do magnésio (Mg) pelos IBPs ainda não foi totalmente elucidada. Concentrações baixas na urina sugerem que a depleção ocorre no trato gastrointestinal. Há evidências de que níveis baixos desse eletrólito no sangue (0,7 mmol/L ou menos) estejam associados com DRC.²⁰

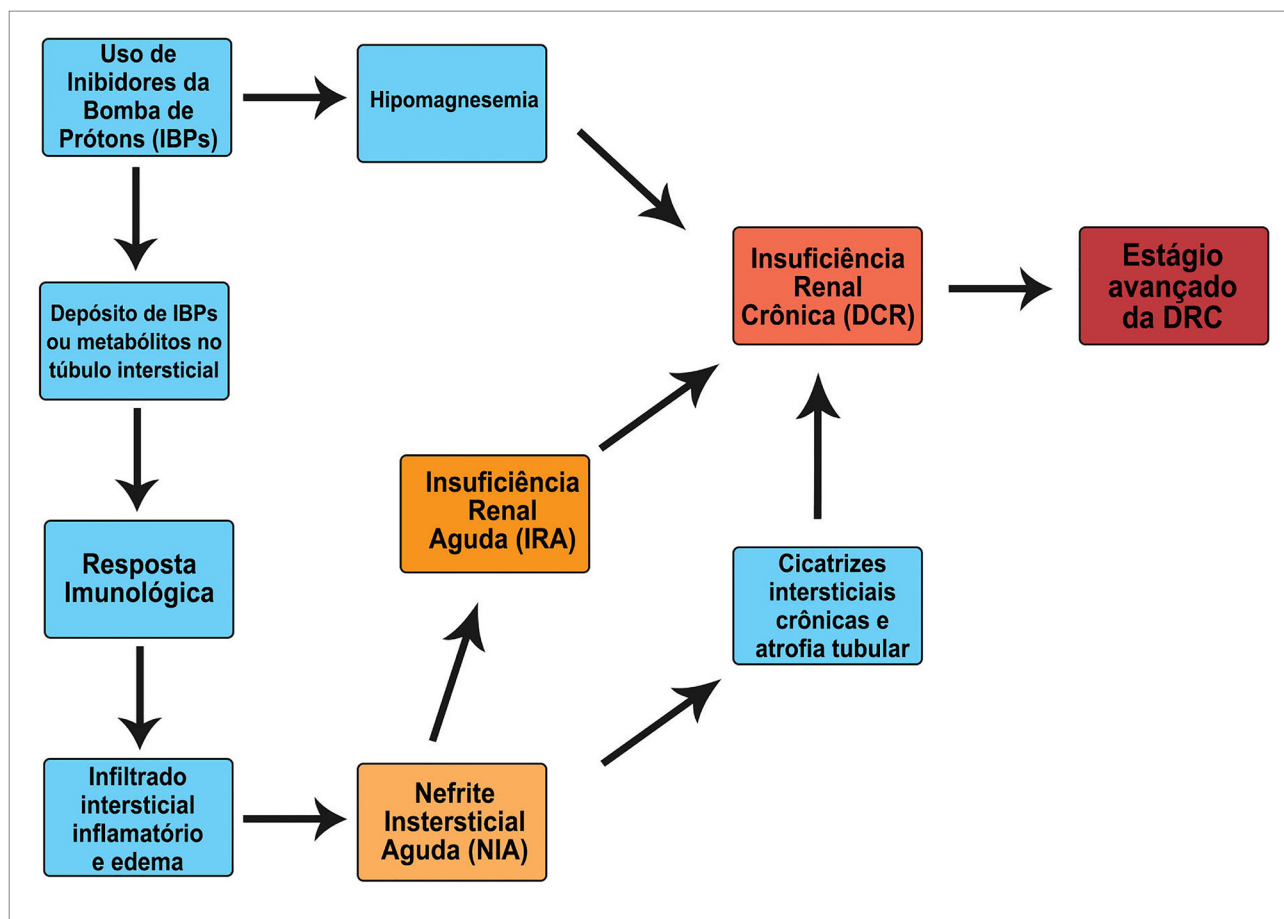
A NIA provoca inflamação aguda e dano túbulo-intersticial que, ao longo do tempo, conduz à fibrose intersticial e, posteriormente, à nefrite intersticial crônica. Em última análise, a nefrite intersticial crônica pode resultar em DRC e, em casos graves, levar à falência renal. A Figura 3 esquematiza uma hipótese de como a utilização de IBPs pode ocasionar doenças renais.^{15,20,27}

São escassos os estudos sobre a possível associação do uso de IBPs e a DRC, porém os publicados até o momento mostram risco aumentado de progressão para o estágio avançado da DRC. O mecanismo plausível para essas descobertas não está claro, e os autores indicam uma consequência da progressão da NIA. Já para pacientes com DRC, pesquisadores sugerem precaução na prescrição de IBPs e, se necessária a utilização, o monitoramento da creatinina.^{34,17}

A primeira associação entre IBPs e DRC foi sugerida em janeiro de 2016 por Lazarus e colaboradores. Eles avaliaram se a utilização de IBPs isoladamente seria um fator de risco para um incidente de DRC, e o uso de antagonistas do receptor de histamina (αH^2), não. O estudo foi realizado na coorte populacional *Atherosclerosis Risk in Communities* com 10.482 participantes, e posteriormente replicado em 248.751 indivíduos atendidos pelo Sistema de Saúde Geisinger. Os resultados foram semelhantes para os dois segmentos, e o uso de IBPs foi associado a um risco de 1,17 a 1,5 vez maior de ocorrência de DRC. Essa relação foi verificada exclusivamente para o IBPs.³⁵

No mesmo ano, surgiram outras publicações sobre o tema. Peng e colaboradores realizaram um estudo associando o uso desses medicamentos ao risco de progressão da doença renal. Participaram da análise 7.616 indivíduos, em dois grupos pareados: DRC e controle. Os pesquisadores identificaram que pacientes com DRC apresentavam maior prevalência no uso de IBPs e o risco para essa doença foi 1,88 vez maior para usuários de IBPs.³⁴

Arora e colaboradores (2016) conduziram uma pesquisa com dados de 99.269 indivíduos

Figura 3. Hipótese esquematizada da correlação entre o uso de IBPs e as doenças renais.

do *New York/ New Jersey Veterans Affairs Health Care* e concluíram que aqueles que usavam IBPs apresentavam maior incidência de DRC e maior risco de mortalidade (OR 1,76; 95% IC 1,67-1,84).³⁶

Xie e colaboradores publicaram um artigo associando os IBPs à ocorrência de DRC e progressão à falência renal. Os participantes que iniciaram o uso de IBPs (n = 173.321) ou aH₂ (n = 20.270) foram selecionados e acompanhados durante cinco anos. A pesquisa revelou que usuários de IBPs apresentavam risco 1,28 vez maior para desenvolver DRC e risco 1,96 vez para progressão da doença. Corroborando com os estudos anteriores, não foi encontrada associação entre os aH₂ e doenças renais.³⁷

Em 2017, Xie e colaboradores publicaram um novo estudo com os dados do *Veterans Affairs Department* dos EUA. Para esse, 144.032 usuários de terapia de supressão ácida (IBPs e aH₂) foram analisados quanto aos desfechos renais da LRA sem intervenção. A ocorrência de DRC foi 1,26 vez maior em usuários de IBPs. Resultados semelhantes foram encontrados para o declínio em mais de 30% na taxa

de filtração glomerular estimada (TFGe) (aumento de 1,22 vez) e para o estágio avançado da DRC ou declínio de mais de 50% na TFGe (aumento de 1,30 vez).³⁸

Klatte e colaboradores (2017) publicaram um artigo com dados obtidos do *Stockholm CREAtinine Measurements*, entre 2006 e 2011. No desenho da pesquisa, novos usuários de IBPs (n = 105.305) e de aH₂ (n = 9.578) foram comparados quanto ao risco de desenvolver DRC. A concentração de Cr foi coletada desses pacientes e avaliada a progressão da DRC por dois fatores: dobrar a concentração de Cr ou o declínio de mais de 30% da TFGe. Os resultados, entre usuários de IBPs, demonstram um risco aumentado de 1,26 vez para os dois desfechos. Outro achado importante nesse estudo foi que apenas 16% dos usuários de IBPs tinham indicações precisas para o tratamento.³⁹

É importante destacar que todas as publicações até o momento são observacionais e com dados retrospectivos, apresentando inúmeros vieses. E ainda não foram conduzidos estudos clínicos randomizados

sobre o tema. Diante disso, Tomlinson e colaboradores (2017) reforçam que, apesar dos achados de correlação entre uso de IBPs e progressão da DRC, não são fortes as evidências dessa ligação causal. Os autores sugerem estudos mais aprofundados antes de confirmar o risco aumentado, porém afirmam que há pacientes que utilizam IBPs por longos períodos sem indicação específica, e o custo-benefício do uso desses medicamentos deve ser avaliado.⁴⁰

As associações entre NIA, LRA e IBPs, apesar de mais expressivas na literatura do que com DRC, são, da mesma forma, estudos retrospectivos, em que não existe garantia de causalidade.^{18,25,41} Contudo, a correlação entre IBPs e doenças renais é plausível, sendo necessários estudos clínicos randomizados para consolidar o possível efeito dessa classe medicamentosa na função renal.

Diversos estudos apontam que a utilização dos IBPs é muitas vezes inadequada, sendo frequentemente prescritos para tratamentos *off label*, além do uso prolongado desnecessário e da automedicação praticada pelos consumidores.^{13,42-44} Diferentemente de outros países, essa classe farmacológica necessita de receituário médico para ser adquirida, contudo, essa conduta é pouco observada no Brasil, sendo facilmente obtido em farmácias e drogarias.^{15,16,45,46} Diante desse cenário, é imprescindível a conscientização dos profissionais de saúde, assim como da população em geral, sobre os riscos associados ao uso de medicamentos sem acompanhamento profissional, podendo ser extremamente prejudicial para a saúde pública.⁴⁷

Não se pode negar a relevância medicamentosa, assim como a eficácia e segurança na utilização dos IBPs. É necessário garantir seu uso correto, seguindo as diretrizes terapêuticas e realizando análise precisa dos benefícios. Além disso, descontinuí-los assim que não sejam mais necessários.^{15,48} Na prática clínica, Nehra, Alexander e Loftus sugerem o monitoramento anual da TFGe, assim como recomendado para medicamentos potencialmente nefrotóxicos.⁴⁹

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o suporte financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

REFERÊNCIAS

- Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:528-34.
- Roche VF. The chemically elegant proton pump inhibitors. *Am J Pharm Educ* 2006;70:101.
- Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver* 2017;11:27-37.
- Braga MP, da Silva C de B, Adams AIH. Inibidores da bomba de prótons: revisão e análise farmacoeconômica. *Saúde (Santa Maria)* 2011;37:19-32.
- Brinkworth MD, Aouthmany M, Sheehan M. Histamine 2 Receptor Antagonists and Proton Pump Inhibitors. *Dermatitis* 2016;27:100-9.
- Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:25-35.
- Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos C. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo [Internet]. Anvisa. 2017 [cited 2017 Aug 24]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2017-08-22.pdf/f377526c-cfd0-4a40-ab63-f5a04b8d7b3c.
- Brewster UC, Perazella MA. Acute kidney injury following proton pump inhibitor therapy. *Kidney Int* 2007;71:589-93.
- Nadri Q, Althaf MM. Granulomatous tubulointerstitial nephritis secondary to omeprazole. *BMJ Case Rep* 2014;2014. pii: bcr2014203842.
- George CJ, Korc B, Ross JS. Appropriate Proton Pump Inhibitor Use Among Older Adults: A Retrospective Chart Review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6:249-54.
- Yadlapati R, Kahrilas PJ. When is proton pump inhibitor use appropriate? *BMC Med* 2017;15:36.
- Wannmacher L. Inibidores da bomba de prótons: Indicações racionais. *Uso Racion Medicam Temas Seleccionados* 2004;2:1-6.
- Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016;14:179.
- Aronson JK. Inhibiting the proton pump: mechanisms, benefits, harms, and questions. *BMC Med* 2016;14:172.
- Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1295-302.
- Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:331-42.
- Schnoll-Sussman F, Katz PO. Clinical Implications of Emerging Data on the Safety of Proton Pump Inhibitors. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017;15:1-9.
- Nast CC. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24:72-9.
- Perazella MA. Clinical Approach to Diagnosing Acute and Chronic Tubulointerstitial Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24:57-63.
- Malavade P, Hiremath S. Proton pump inhibitors: More Indigestion than Relief? *Indian J Nephrol* 2017;27:249-57.
- Ramachandran R, Kumar K, Nada R, Jha V, Gupta K, Kohli H. Drug-induced acute interstitial nephritis: A clinicopathological study and comparative trial of steroid regimens. *Indian J Nephrol* 2015;25:281-6.
- Sampathkumar K, Ramalingam R, Prabakar A, Abraham A. Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors. *Indian J Nephrol* 2013;23:304-7.

23. Torregrosa E, Rovira R, Calvo C, Hernández-Jaras J, Maduell F, García H. Nephritis intersticial aguda por omeprazol. *Nefrología* 2004;24:61-3.
24. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)* 2006;11:381-5.
25. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015;3:E166-71.
26. Raghavan R, Shawar S. Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24:64-71.
27. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol* 2016;29:611-6.
28. Härmark L, van Der Wiel HE, de Groot MCH, van Grootheest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:819-23.
29. Torpey N, Barker T, Ross C. Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: experience from a single UK renal unit. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1441-6.
30. Graham F, Lord M, Froment D, Cardinal H, Bollée G. The use of gallium-67 scintigraphy in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clin Kidney J* 2016;9:76-81.
31. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician* 2003;67:2527-34.
32. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
33. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010;77:956-61.
34. Peng YC, Lin CL, Yeh HZ, Chang CS, Wu YL, Kao CH. Association Between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of ESRD in Renal Diseases: A Population-Based, Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3363.
35. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238-46.
36. Arora P, Gupta A, Golzy M, Patel N, Carter RL, Jalal K, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17:112.
37. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3153-63.
38. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int* 2017;91:1482-94.
39. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology* 2017;153:702-10.
40. Tomlinson LA, Fogarty DG, Douglas I, Nitsch D. Pharmacoepidemiology for nephrologists: do proton pump inhibitors cause chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:ii40-ii46.
41. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: A case series. *Am J Kidney Dis* 2014;64:558-66.
42. Braga DC, Bortolini SM, Stroher CK, Cassol M, Bordignon S, Byczkowski T. Uso crônico de inibidores da bomba de prótons na atenção primária. *GED Gastroenterol Endosc Dig* 2014;33:125-8.
43. Garcia M, Saracho R, Jaio N, Vrotsoukanari K, Aguirre C. Inadequate drug prescription and the rise in drug-induced acute tubulointerstitial nephritis incidence. *NDT Plus* 2010;3:555-7.
44. División Garrote JA, Escobar Cervantes C. Uso de inibidor de la bomba de protones y el riesgo de enfermedad renal crónica. *Semer-gen* 2017;43:230-1.
45. Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1291-9.
46. Brasil. Ministério da Saúde. Anvisa. Instrução Normativa N.11 - Lista de medicamentos isentos de prescrição [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 10]. Available from: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=99&data=30/09/2016>
47. Pereira JR, Soares L, Hoepfner L, Kruger KE, Gutierrez ML, Tonini KC, et al. Riscos da Automedicação: Tratando o problema com conhecimento. Joinville: Univille; 2008. 20 p.
48. Toth-Manikowski S, Grams ME. Proton Pump Inhibitors and Kidney Disease—GI Upset for the Nephrologist? *Kidney Int Rep* 2017;2:297-301.
49. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc* 2018;93:240-6.